

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-289863

(43) 公開日 平成7年(1995)11月7日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|------------------------------------|-------|---------|-----|--------|
| B 0 1 D 69/08 | | 9153-4D | | |
| A 6 1 M 1/18 | 5 0 0 | | | |
| B 0 1 D 71/68 | | 9153-4D | | |
| D 0 1 D 5/06 | Z | | | |
| D 0 1 F 6/00 | B | | | |
| 審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 6 頁) 最終頁に続く | | | | |

| | | | |
|-----------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平6-110165 | (71) 出願人 | 000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 |
| (22) 出願日 | 平成6年(1994)4月27日 | (71) 出願人 | 000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 |
| | | (72) 発明者 | 上坂 正利 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メデ ィカル株式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 谷口 義和 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メデ ィカル株式会社内 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 清水 猛 (外2名) |

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系中空糸膜及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 20,000以上の分子量の蛋白を除去可能な血液透析用の中空糸膜であって、取り扱い性のよい親水化されたポリスルホン系中空糸膜、及びその製造方法を提供する。

【構成】 ポリスルホン系樹脂、親水性高分子よりなる製膜原液を用いて湿式紡糸を行うに際して、製膜原液、空走部の雰囲気、中空内液組成を制御し、これによって卵白アルブミンの篩い係数が0.2以上の上記目的の親水化されたポリスルホン系中空糸膜を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリスルホン系樹脂と親水性高分子からなる中空糸膜であって、該中空糸膜の内表面側には緻密な活性層を、また外表面側には平均孔径 $0.3 \sim 2.0 \mu$ の孔を有し、該外表面における孔の開孔率は $20 \sim 50\%$ であって、かつ膜内部には 5μ 以上のマクロポイドを有さず、卵白アルブミンの篩い係数が 0.2 以上、かつ透水量が $100 \sim 500 \text{ ml/hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg}$ であることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 2】 親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項 1 記載のポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 3】 該ポリスルホン系中空糸膜に存在する親水性高分子の含有率が $3 \sim 20\%$ であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のポリスルホン系中空糸膜。

【請求項 4】 ポリスルホン系樹脂と親水性高分子及びこれらを共通に溶解させる溶媒からなる均一に溶解した製膜原液を用いて、乾湿式紡糸により中空糸膜を製造する方法において、空中走行部の絶対湿度を $0.02 \sim 0.3 \text{ kg} \cdot \text{水/kg} \cdot \text{乾燥空気}$ とすることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 5】 親水性高分子がポリビニルピロリドンおよび／またはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項 4 記載のポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 6】 空中走行部の温度が $25 \sim 60^\circ\text{C}$ であることを特徴とする請求項 4 または 5 記載のポリスルホン系中空糸膜の製造方法。

【請求項 7】 請求項 4、5、6 のいずれかに記載の方法で製膜したことを特徴とする請求項 1、2、3 のいずれかに記載のポリスルホン系中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン系中空糸膜に関するものであり、特に医療用に好適に用いられる血液透析用の中空糸膜及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】 腎不全の治療のために現在各種の人工腎臓が使用されているが、これらは中空糸膜を用いて血液透析や血液濾過を行い尿素等の血液中の老廃物を除去することを目的としている。従って、血液は膜と接触しなければならないために生体に対して安全な素材を用いなければならない。例えばこれまではセルロース、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、メチレンービニルアルコール共重合体等が

広く用いられてきている。また、最近ではポリスルホンを主たる素材とした中空糸膜が注目されており、特公平 2-18695 号公報、特公平 5-54373 号公報、特公平 3-267128 号公報にその技術的開示がなされている。

【0003】 しかしながら、前記公報の膜では血液透析用の膜とするには不十分であり、例えば、特公平 2-18695 号公報に開示の中空糸膜の場合、中空糸膜間の固着が激しくモジュールが成型できなかったり、特公平 5-54373 号公報に開示の膜は分画分子量が 3000 から $40,000$ でしかなく、 $20,000 \sim 40,000$ の分子量領域の蛋白を除去することが求められている透析治療技術の現状では不満足な膜でしかない。また、特公平 3-267128 号公報に開示の膜は透水量が高く、孔径も大きすぎるためにもはや血液透析用の膜として使用することはできない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は抗血栓性、血液適合性に優れ、さらには高分子量の血液蛋白を除去できる人工腎臓用のポリスルホン系中空糸膜を提供し、血液透析治療技術の向上に寄与するものである。

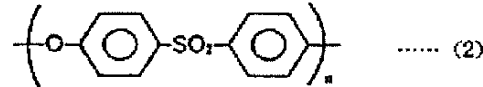
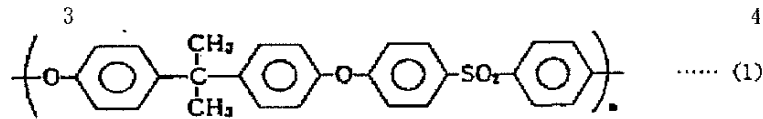
【0005】

【課題を解決する手段】 抗血栓性、血液適合性を有し、分画分子量の大きいポリスルホン系中空糸膜を提供するために本発明者らは鋭意検討の結果本発明を完成するに至ったものである。即ち、ポリスルホン系樹脂と親水性高分子からなる中空糸膜であって、該中空糸膜の内表面側には緻密な活性層を、また外表面側には平均孔径 $0.3 \sim 2.0 \mu$ の孔を有し、該外表面における孔の開孔率は $20 \sim 50\%$ であって、かつ膜内部には 5μ 以上のマクロポイドを有さず、卵白アルブミンの篩い係数が 0.2 以上、かつ透水量が $100 \sim 500 \text{ ml/hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg}$ であることを特徴とするポリスルホン系中空糸膜であり、以下に本発明を詳細に説明する。

【0006】 ポリスルホン系樹脂とはスルホン結合を有する高分子化合物の総称であり特に規定するものではないが、例をあげると下記 (1) 式または (2) 式で示されるポリスルホン樹脂が広く市販されており入手も容易なため好ましく、中でも (1) 式で示される化学構造を持つポリスルホン樹脂がよい。この構造を持つポリスルホン樹脂はアモコ・パフォーマンス・プロダクツより「ユーデル」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在するが特にこだわらない。

【0007】

【化 1】



【0008】また、親水性高分子としてはポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンジイミン、ポリアクリル酸等の親水性を有する高分子が使用できるがポリスルホン系樹脂に対する親和性がよいことからポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ、中でもポリビニルピロリドンが最も好ましく使用される。

【0009】本発明における中空糸膜の製膜に際しては従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術が使用でき、乾湿式製膜を行うための製膜原液としてはポリスルホン系樹脂、親水性高分子、溶剤及び／または非溶剤からなる均一に溶解した高分子溶液を用いる。

【0010】該製膜原液を作成するにはポリスルホン系樹脂と親水性高分子の両者に対して共通に溶解性を有する溶剤が使用され、特に規定するものではないが例をあげるとN、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド等の溶剤が溶解性も高く、入手も容易であるため好適に使用される。中でもポリスルホンに対する溶解性の高さ、生体に対する安全性等からN、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンがよく、中でもN、N-ジメチルアセトアミドが最も好ましく用いられる。また、これらの溶剤は単独で使用する必要はなく、ポリマーに対する溶解性を調整し製膜原液の粘度を調整する等の目的を持って2種あるいはそれ以上の溶剤を混合して用いることもできる。さらには水やイソプロピルアルコール、エタノール等のアルコール類、塩化ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、プロピレングリコール、テトラエチレングリコール等のグリコール類などの非溶剤を添加することも可能であり、こうすることによって膜性状を変えることができることから膜性能をコントロールするためには有利な方法となる。その添加量、種類については目的とする中空糸膜の性状に応じて適宜選択していけばよい。

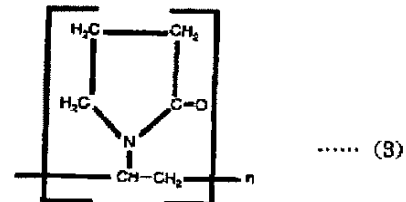
【0011】該ポリスルホン系樹脂の添加量は少なすぎると膜の形成が困難となり膜強度が弱くなりすぎたり、多すぎると紡糸性が悪く孔径が小さくなりすぎると等の現象が生じてくるため15～20重量%、中でも16～18重量%であることが好ましい。しかしこの範囲であることが絶対ではなく目的とする中空糸膜の性状によってはこの範囲より小さくすることも大きくすることもでき、他の紡糸条件を変化させることによって膜

性状は変化するので、最適な組み合わせを適宜選択すればよい。該親水性高分子としてはポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンジイミン、ポリアクリル酸等の親水性を有する高分子化合物が使用されるが、必ずしも単独で使用する必要性はなく数種の親水性高分子を混合して添加することもできる。

【0012】製膜原液への親水性高分子の添加量は親水性高分子の種類や親水性高分子の分子量によっては最適な添加領域が変化してくるために一概には決められないが、一般的には3～30%であり、親水性高分子がポリビニルピロリドンであるときには3～20重量%が好ましく、さらに好ましくは3～15重量%である。ポリビニルピロリドンは下記(3)式の構造を有する水溶性の高分子化合物でありアイ・エス・ビーより「プラスドン」の商標で、またビー・イー・エス・エフより「コリドン」の商標で市販されておりそれぞれいくつかの分子量のポリビニルピロリドンがある。

【0013】

【化2】



【0014】親水性高分子を製膜原液へ添加する目的は中空糸膜内に親水性高分子を残存させて膜に親水性を付与することであるので、その分子量の選択は極めて重要なことである。というのも親水性高分子の分子量が小さすぎると製膜原液の凝固時、及び得られた中空糸膜の洗浄時に該親水性高分子は容易に膜内から出てきてしまうため、中空糸膜に親水性を付与するに十分な親水性高分子を中空糸膜中に残存させるためには多量の親水性高分子を製膜原液へ添加しなければならないからである。従って、親水性高分子の中空糸膜中への残存率を高めるためには分子量は大きい方がよく、そのことによって製膜原液に添加した親水性高分子は有効に活用でき、添加量を少なくできるので好ましい。

【0015】親水性高分子がポリビニルピロリドンである時にも分子量は大きい方が好ましく、例えば500,000以上の粘度平均分子量を有するポリビニルピロリドンを使用するときには3～6重量%であることがよ

い。中空糸膜を製膜するに際してはチューブインオリフィス型の二重紡口を用い、該紡口から製膜原液と該製膜原液を凝固させる為の中空内液とを同時に空中に押し出し、20～50cmの空走部を走行させた後、紡口下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ浸漬、凝固させた後巻きとってやればよい。

【0016】この時重要なことは該製膜原液の粘度を1,500～6,000センチポイズ、とりわけ3,500～5,000センチポイズとなる状態で製膜を行うことである。高分子溶液の粘度はその組成や温度などにより変わることはよく知られたことであるが、製膜原液の粘度をこの範囲におさえるためには加温、または冷却してやればよい。すなわちここで言うところの粘度とは一律的に規定した条件での粘度ではなく、要するに製膜条件下に於いて原液粘度をコントロールすることが重要であり、該粘度が1,500～6,000センチポイズとなるような条件範囲を設定してやればよい。

【0017】その理由についてはよくわからないが、粘度が低い状態の製膜原液を用いて中空糸膜の製膜を行うと膜内部に5μよりも大きなマクロポイドが顕著に現れるようになるが、血液透析用の中空糸膜の場合にこうしたマクロポイドが多数存在すると血液中の血小板の活性化が激しくなり、人工腎臓としたときに安定な血液透析療法が出来なくなってしまう。従って、血液透析に用いる中空糸膜に於いてはマクロポイドが無いことが好ましく、そのためには原液粘度が1,500センチポイズ以上の状態で製膜することが好ましい。ここでいうマクロポイドとは膜内部でポリマーが存在しない空孔部のうちその最大径が5μ以上のものを言う。一方、原液粘度が高くなりすぎると紡糸性が悪くなり糸切れ等が多発してくるために6,000センチポイズを越えない粘度状態の原液を使用するのがよい。

【0018】さらに重要なのは空走部の雰囲気であり、二重紡口より押し出されて凝固を始めた中空糸膜が走行する雰囲気の大気湿度を0.02～0.3kg・H₂O/kg・乾燥空気とすることであり、空走部の湿度雰囲気をこの範囲の湿度状態に設定することにより、中空糸膜の外表面の開孔率を高くすることができ中空糸膜間の固着を防ぐことが可能となり、モジュールへの成型性を向上させるのに対して大きな効果を発揮する。

【0019】その理由については詳しくはわからないが、二重紡口より吐出された中空糸状の製膜原液の外表面に対して空走部の水蒸気が接触し製膜原液の凝固が誘発され、凝固浴中で凝固が完全に終了するまでの間においても緩やかに凝固が進行する。その結果、紡口より吐*

$$\text{平均孔径} = (D_1 + D_2 + \dots + D_N) / N \quad \dots \dots (4)$$

また、本発明により得られる中空糸膜は分画分子量が約50,000と大きくしてあるため通常の血液透析膜では除去が困難な高分子量の不要蛋白までも除去が可能となる。

* 出された中空糸状の製膜原液の外表面においては相分離が進行した状態、すなわちポリマー高濃度相とポリマー低濃度相に分離した状態で凝固浴中に浸漬され凝固が終了するためにポリマー低濃度相が空孔になると考えられる。さらに好ましくは0.04～0.20kg・H₂O/kg・乾燥空気とするのがよいが、高温湿度化するためにはフード等によって空走部を外界と遮断し、該遮断されたフード内に飽和水蒸気を吹き込んだり、凝固浴の温度を上げることで発生する水蒸気をフード内に充満させる等によって達成できる。

【0020】中空内液は水、または水を主体とした凝固液が使用でき、目的とする中空糸膜の膜性能に応じてその組成等は適宜決めていけばよく一概には決められないが、一般的には製膜原液の作成に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば20～60重量%のN,N-ジメチルアセトアミド水溶液などが用いられるが、特に35～50重量%がよい。また、該中空内液に親水性高分子水溶液を使用することもできる。製膜された中空糸膜は洗浄後巻取り、必要に応じてグリセリン、ポリエチレングリコール等の孔径保持剤を付与させて後乾燥し、乾燥膜として得ることが出来る。

【0021】本発明によって得られた中空糸膜は膜の内表面に緻密層を有していながら、膜の外表面側には0.3～2.0μの大きさの孔を20～50%の開孔率で有していた。緻密な層を外表面側に有する中空糸膜や、あるいは開孔がみられても孔が小さかったり、開孔率が小さい中空糸膜の場合には中空糸膜間の固着が激しく、人工腎臓モジュールを成型するときのポッティング材による封入が不充分であったことより、その理由についてはよくわからないが中空糸膜の固着を防ぎポッティング材による封入を容易にする点で外表面の構造は大きな意味を持つものである。

【0022】一方、膜孔径が2.0μより大きく、開孔率が50%より大きくなると中空糸膜の強度が弱くなり取り扱いにくい中空糸になるばかりでなく、蛋白の透過率が高くなりすぎて血液透析用の中空糸膜としては不適當になってしまうので好ましくない。ここでの孔の大きさは画像処理により個々の孔の開孔面積を求めた後、この面積を円とみなして換算した直径をいい、平均孔径とは個々の孔の大きさとその数より算術平均した孔径をいう。すなわち、N個の孔の孔径をそれぞれD₁, D₂, …, D_Nとしたとき、平均孔径は下記の(4)式で算出される。また開孔率は単位面積中に存在する1個1個の孔の開孔面積の総和として表される。

【0023】本発明による中空糸膜の場合、外表面には0.3～2.0μの大きな孔を有しているにもかかわらず、内表面には緻密な活性層を持たせているために血中の総蛋白に対する血中アルブミンの透過率は5%以下で

あり、しかも凝固条件を適切に制御することで卵白アルブミンの様な比較的大きな分子量の物質を透過させることが可能となったために、血中の20,000~40,000の分子量を有する不要蛋白の除去ができ、長期透析に伴う種々の合併症を防ぐ上で大きな効果を発揮する事ができ、透析医療技術の向上に大きな貢献をするものである。なお、本発明は血液透析等の医療用の膜素材としてだけでなく、各種の工業用の膜として使用してもよいことはもちろんである。

【0024】

【実施例】以下に実施例および参考例を用いて本発明を詳細に説明する。

(実施例1) ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ、P-1700)18部、ポリビニルピロリドン(アイ・エス・ピー、K-90)5部、N,N-ジメチルアセトアミド77部からなる均一な製膜原液を作成した。40重量%のN,N-ジメチルアセトアミド水溶液を中空内液とし、前記製膜原液を45℃の状態(3,800センチポイズ)として同時に二重紡口から押し出し、外界から遮断するためにとりつけたフードの中を通して30cm下方に設けた50℃の水中に浸漬し50m/minの速度で巻取った。この時、フードの中は凝固浴からの水蒸気のため高湿度となっており、絶対湿度を実測したところ0.05kg・H₂O/kg・乾燥空気であった。得られた中空糸膜は20重量%のグリセリン水溶液で処理した後、75℃で乾燥し評価を行った。この膜の外表面の平均孔径は1.1μで、開孔率は35%であった。

【0025】(参考例1) 空走部のフードをはずした以外は実施例1と同様の条件で紡糸を行った。この時の空走部の絶対湿度は0.016kg・H₂O/kg・乾燥空気であった。中空糸膜を実施例1と同様の処理を行い*

篩い係数=濾液の卵白アルブミン濃度/元液の卵白アルブミン濃度・・・(5)

測定結果を表2に示した。

【0029】(参考例3) 参考例1で得られた中空糸膜を用いる以外は実施例3と同様にミニモジュールを作成し、透水量、及び卵白アルブミン篩い係数の測定を行つ※

表2

| 膜 種 | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 |
|---------|------|------|------|
| 透 水 量 | 320 | 180 | 85 |
| 篩 い 係 数 | 0.6 | 0.3 | 0.1 |

透水量 ml/hr・m²・mmHg

【0031】(実施例4) 実施例1の中空糸膜を用いて実施例3と同様のミニモジュールを作成した。200m

* 乾燥した。外表面の平均孔径0.2μ、開孔率16%の中空糸膜であった。

【0026】(実施例2) 実施例1で得られた中空糸膜9,500本を円筒型の樹脂ケースに挿入し、遠心成型法により750回転でポリウレタンをポッティングした。ポリウレタンは中空糸膜間に封入されており問題なく成型でき、収率も満足できるものであった。

(参考例2) 参考例1で得られた中空糸膜を用いる以外は実施例2と同一の条件で遠心成型を行ったがポリウレタンは中空糸膜間には封入されておらず、収率は極めて低かった。成型収率を表1に示した。

【0027】

【表1】
表1

| 膜 種 | 実施例1 | 参考例1 |
|----------|--------|--------|
| 内径/膜厚(μ) | 205/43 | 202/44 |
| 収 率 (%) | 92 | 58 |

【0028】(実施例3) 実施例1で得られた中空糸膜100本からなるミニモジュール(有効長25cm)を作成し、200mmHgの圧力条件のもとストップ法にて透水量を測定した。その後、卵白アルブミンの250ppm水溶液をミニモジュールに通液し卵白アルブミンの篩い係数を測定した。なお、卵白アルブミン篩い係数は280nmで測定した元液中の卵白アルブミン濃度と濾液中の卵白アルブミン濃度より次の(5)式を用いて算出した値である。

※た。測定結果を表2に示した。

【0030】

【表2】

mHgの圧力下で牛血漿(総蛋白濃度5.5g)を通液しながら濾過を行い、総蛋白に対するアルブミンの透過

率をみたところ 0.9% と極わずかであり、実用上問題のないレベルであった。

【0032】

【発明の効果】本発明の中空糸膜によれば分子量が 20,000~40,000 の分子量領域の蛋白除去が可*

* 能となるにもかかわらず、アルブミンも透過率が低いために実用上の問題なく使用できることは明らかであり、高分子量の蛋白除去が求められてくるこれからの透析治療において非常に有意義な人工腎臓を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

D 0 1 F 6/76

識別記号

庁内整理番号

D

F I

技術表示箇所

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-289863

(43)Date of publication of application : 07.11.1995

(51)Int.Cl.

B01D 69/08

A61M 1/18

B01D 71/68

D01D 5/06

D01F 6/00

D01F 6/76

(21)Application number : 06-110165

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD
ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 27.04.1994

(72)Inventor : KAMISAKA MASATOSHI
TANIGUCHI YOSHIKAZU

(54) POLYSULFONE HOLLOW FIBER MEMBRANE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a membrane excellent in anti-thrombus property and adaptability for blood with which blood protein of high mol.wt. can be removed by constituting the hollow fiber membrane of a polysulfone resin and a hydrophilic polymer and forming a dense active layer in the inner surface side of the membrane and forming pores having specified properties in the outer surface side.

CONSTITUTION: This hollow fiber membrane consists of a polysulfone resin and a hydrophilic polymer such as polyvinylpyrrolidone. The hollow fiber membrane has a dense active layer in the inner surface side and has pores of 0.3-20 μ m average pore diameter in the outer surface side. The membrane has such properties that the porosity on the outer surface is 20-50%, the inside of the membrane contains no microvoid of $\geq 5\mu$ m size, the screening coefft. for albumen albumin is ≥ 0.2 , and water permeability is 100 to 500ml/ hr.m2.mmHg. This hollow fiber membrane has low permeability for albumin although protein in 20000-40000mol.wt. range can be removed with this membrane.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

19.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the polysulfone system hollow fiber which is a hollow fiber which consists of polysulfone system resin and a hydrophilic macromolecule, has an average apertures [0.3-2.0micro] hole for a barrier layer precise to the internal-surface side of this hollow fiber in an outside-surface side again, the hole density of the hole in this outside surface is 20 - 50%, does not have a macro void 5micro or more inside the film, but is characterized by for the sieve multiplier of ovalbumin being 0.2 or more, and the amounts of water penetration being 100 - 500 ml/hr-m2 and mmHg.

[Claim 2] The polysulfone system hollow fiber according to claim 1 characterized by hydrophilic giant molecules being a polyvinyl pyrrolidone and/or a polyethylene glycol.

[Claim 3] The polysulfone system hollow fiber according to claim 1 or 2 characterized by the content of the hydrophilic macromolecule which exists in this polysulfone system hollow fiber being 3 - 20%.

[Claim 4] The manufacture approach of the polysulfone system hollow fiber characterized by making absolute humidity of the air transit section into 0.02-0.3kg and water / kg, and dry air in the approach of manufacturing a hollow fiber with dryness-and-moisture type spinning, using the film production undiluted solution which dissolved polysulfone system resin, a hydrophilic macromolecule, and these in the homogeneity which consists of a solvent in which it is made to dissolve in common.

[Claim 5] The manufacture approach of the polysulfone system hollow fiber according to claim 4 characterized by hydrophilic giant molecules being a polyvinyl pyrrolidone and/or a polyethylene glycol.

[Claim 6] The manufacture approach of the polysulfone system hollow fiber according to claim 4 or 5 characterized by the temperature of the air transit section being 25-60 degrees C.

[Claim 7] A polysulfone system hollow fiber given in either of claims 1, 2, and 3 characterized by producing a film by the approach of a publication to either of claims 4, 5, and 6.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the hollow fiber for hemodialysis used suitable for especially medical application, and its process about a polysulfone system hollow fiber.

[0002]

[Description of the Prior Art] Although the artificial kidney of current various kinds is used for the therapy of renal failure, these aim at performing hemodialysis and hemofiltration using a hollow fiber and removing the wastes in blood, such as a urea. Therefore, in order that blood may contact the film, a safe material must be used to a living body, for example, a cellulose, cellulose acetate, a polyacrylonitrile, polymethylmethacrylate, a methylene-vinyl alcohol copolymer, etc. have been used widely until now. Moreover, recently, the hollow fiber which used polysulfone as main material attracts attention, and the technical indication is made by JP,2-18695,B, JP,5-54373,B, and JP,3-267128,B.

[0003] However, the film of said official report is inadequate for considering as the film for hemodialysis, for example, since in the case of the hollow fiber of the indication to JP,2-18695,B fixing between hollow fibers is intense, and a module cannot be cast or a cut off molecular weight does not spread the film of the indication to JP,5-54373,B by 3000 to 40,000, it cannot but be the dissatisfied film to remove the protein of the molecular weight field of 20,000-40,000 in the present condition of the dialysis treatment technique currently searched for. Moreover, since the amount of water penetration is high and an aperture is also too large, the film of the indication to JP,3-267128,B cannot be used as film for hemodialysis any longer.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention is excellent in anti-thrombus nature and haemocompatibility, offers the polysulfone system hollow fiber for artificial kidneys which can remove the blood protein of the amount of macromolecules further, and contributes to improvement in hemodialysis treatment technique.

[0005]

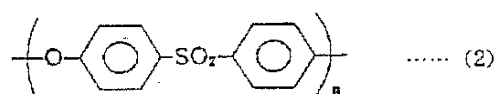
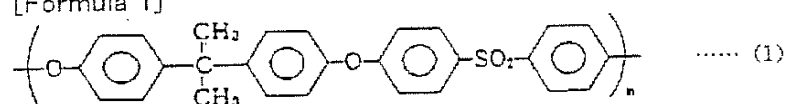
[Means for Solving the Problem] It has anti-thrombus nature and haemocompatibility, and in order to offer the large polysulfone system hollow fiber of a cut off molecular weight, this invention persons come to complete this invention wholeheartedly as a result of examination. Namely, it is the hollow fiber which consists of polysulfone system resin and a hydrophilic macromolecule. In an outside-surface side, it has an average apertures [0.3-2.0micro] hole for a barrier layer precise to the internal-surface side of this hollow fiber again. The hole density of the hole in this outside surface is 20 - 50%, and it does not have a macro void 5micro or more inside the film. It is the polysulfone system hollow fiber characterized by for the sieve multiplier of ovalbumin being 0.2 or more, and the amounts of water penetration being 100 - 500 ml/hr-m² and mmHg, and this invention is explained below at a detail.

[0006] Although polysulfone system resin is especially the generic name of the high molecular compound which has sulfone association and it does not specify, when an example is given, the polysulfone resin shown by following the (1) type or (2) formulas is marketed widely, since acquisition is also easy, it is desirable, and polysulfone resin with the chemical structure shown by (1) formula especially is good. The polysulfone resin with this structure is marketed by the brand name of "you

Dell" from the Amoco performance products, and especially although some classes exist with polymerization degree etc., it is not scrupulous.

[0007]

[Formula 1]



[0008] Moreover, although the giant molecule which has the hydrophilic property of a polyvinyl pyrrolidone, a polyethylene glycol, polyethyleneimine, polyacrylic acid, etc. as a hydrophilic giant molecule can be used, since the compatibility over polysulfone system resin is good, a polyvinyl pyrrolidone and a polyethylene glycol are used preferably and a polyvinyl pyrrolidone is used most preferably especially.

[0009] The dryness-and-moisture type film production technique which is a technique generally known from before on the occasion of film production of the hollow fiber in this invention can be used, and the polymer solution which dissolved in the homogeneity which consists of polysulfone system resin, a hydrophilic macromolecule, a solvent, and/or nonsolvent as a film production undiluted solution for performing dryness-and-moisture type film production is used.

[0010] For creating this film production undiluted solution, the solvent which has solubility in common to both polysulfone system resin and hydrophilic macromolecule is used, and although it does not specify especially, if an example is given, the solubility of solvents, such as N,N-dimethylacetamide, N, and N-dimethyl formamide, N-methyl pyrrolidone, and dimethyl sulfoxide, is also expensive, and since acquisition is also easy, it will be used suitably. N,N-dimethylacetamide and N-methyl pyrrolidone are good from the safety to the soluble height and living body to polysulfone etc. especially, and N,N-dimethylacetamide is used most preferably especially. Moreover, it is not necessary to use these solvents independently, and they can also mix and use two sorts or the solvent beyond it with the purpose of adjusting the solubility over a polymer and adjusting the viscosity of a film production undiluted solution. It is also possible to add nonsolvents, such as glycols, such as mineral, such as alcohols, such as water, and isopropyl alcohol, ethanol, a sodium chloride, and a calcium chloride, propylene glycol, and tetraethylene glycol, furthermore, and it becomes an advantageous approach in order to control membranous ability, since the shape of membranous is changeable by carrying out like this. What is necessary is just to choose suitably according to the description of the hollow fiber made into the purpose about the addition and a class.

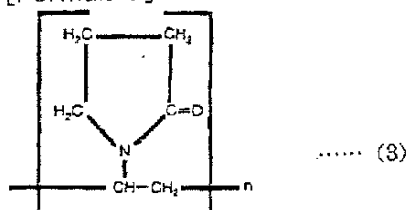
[0011] Since membranous formation will become difficult if too few, film reinforcement becomes weak too much or phenomena, like an aperture will worsen [spinning nature] too much small if many [too] arise, as for the addition of this polysulfone system resin, it is desirable that it is 16 - 18 % of the weight especially 15 to 20% of the weight. However, what is necessary is it not to be absolute that it is this range, and to be also able to enlarge making it smaller than this range depending on the description of the hollow fiber made into the purpose, and just to choose the optimal combination suitably, since the shape of membranous changes also by changing other spinning conditions. Although the high molecular compound which has the hydrophilic property of a polyvinyl pyrrolidone, a polyethylene glycol, polyethyleneimine, polyacrylic acid, etc. as this hydrophilic giant molecule is used, there is no need of not necessarily using it independently, can mix several sorts of hydrophilic giant molecules, and can also be added.

[0012] The addition of the hydrophilic macromolecule to a film production undiluted solution does not generally have *****, in order that the optimal addition field may change depending on the class of hydrophilic macromolecule, or the molecular weight of a hydrophilic macromolecule, but when it is generally 3 - 30% and a hydrophilic macromolecule is a polyvinyl pyrrolidone, 3 - 20 % of the weight is 3 - 15 % of the weight desirable still more preferably. A polyvinyl pyrrolidone is a water-soluble high

molecular compound which has the structure of following the (3) type, is the trademark of a "plus boss" from insertion sequence Py, and is marketed with the trademark of "Kollidon" from BASF, and has the polyvinyl pyrrolidone of some molecular weight, respectively.

[0013]

[Formula 2]



[0014] Since the purpose which adds a hydrophilic macromolecule to a film production undiluted solution is making a hydrophilic macromolecule remain in a hollow fiber, and giving a hydrophilic property to the film, selection of the molecular weight is very important. It is because this hydrophilic macromolecule comes out out of the film easily at the time of the coagulation of a film production undiluted solution, and washing of the obtained hollow fiber, so a lot of hydrophilic macromolecules must be added to a film production undiluted solution in order to make enough hydrophilic macromolecules to give a hydrophilic property to a hollow fiber remain in a hollow fiber if the molecular weight of a hydrophilic macromolecule is too small. Therefore, in order to raise the survival rate to the inside of the hollow fiber of a hydrophilic macromolecule, the larger one of molecular weight is good, and since it can utilize effectively and the hydrophilic macromolecule added to the film production undiluted solution by that can lessen an addition, it is desirable.

[0015] Also when a hydrophilic giant molecule is a polyvinyl pyrrolidone, the larger one of molecular weight is desirable, for example, when using the polyvinyl pyrrolidone which has 500,000 or more viscosity average molecular weight, it is good that it is 3 - 6 % of the weight. What is necessary is just to do as the back volume made to immerse and solidify into the coagulation bath which makes a subject the water installed in the spinning port lower part, after extruding the liquid in hollow for facing producing a hollow fiber and making a film production undiluted solution and this film production undiluted solution solidify from this spinning port using the duplex spinning port of a tube in orifice mold in the air to coincidence and making it run the 20-50cm free-running section.

[0016] The important thing at this time is producing a film in the condition of especially becoming 3,500 to 5,000 centipoise, 1,500 to 6,000 centipoise in the viscosity of this film production undiluted solution. What is necessary is to warm or just to cool the viscosity of a polymer solution, in order to press down the viscosity of a film production undiluted solution within the limits of this although changing with that presentation, temperature, etc. is known well. Namely, what is necessary is it to be important for the bottom of a film production condition not the viscosity in the conditions uniformly specified as the viscosity said here but to control undiluted solution viscosity in short, and just to set up condition range where this viscosity serves as 1,500 to 6,000 centipoise.

[0017] Although it does not understand well about the reason, if viscosity produces a hollow fiber using the film production undiluted solution of a low condition, a bigger macro void than 5micro will come to appear notably inside the film, but when many such macro voids existed in the case of the hollow fiber for hemodialysis, and activation of the platelet in blood becomes intense and it considers as an artificial kidney, a stable hemodialysis therapy will become impossible. Therefore, it is desirable that there is no macro void in the hollow fiber used for hemodialysis, and it is desirable that undiluted solution viscosity produces a film in the condition of 1,500 or more centipoises for that purpose. As for a macro void here, the overall diameter says a thing 5micro or more among the hole sections in which a polymer does not exist inside the film. On the other hand, since spinning nature will worsen and thread breakage etc. will occur frequently if undiluted solution viscosity becomes high too much, it is good to use the undiluted solution of the viscosity condition which does not exceed 6,000 centipoises.

[0018] The ambient atmosphere of the free-running section is still more important, and it is making into 0.02 - 0.3 kg-H₂O/kg and dry air absolute humidity of the ambient atmosphere the hollow fiber which was extruded from the duplex spinning port and began coagulation runs. By setting the humidity

ambient atmosphere of the free-running section as the humidity condition of this range, it becomes possible to be able to make high hole density of the outside surface of a hollow fiber, and to prevent fixing between hollow fibers, and big effectiveness is demonstrated to raising the moldability to a module.

[0019] Although it does not understand in detail about the reason, the steam of the free-running section contacts to the outside surface of the film production undiluted solution of the shape of a hollow filament breathed out from the duplex spinning port, and the coagulation of a film production undiluted solution is induced, and by the time coagulation is completely completed in a coagulation bath, it will also set, and coagulation advances gently. Consequently, since it is immersed in the condition in which phase separation advanced in the outside surface of the film production undiluted solution of the shape of a hollow filament breathed out from the spinning port, i.e., the condition of having separated into the polymer high concentration phase and the polymer low concentration phase, into a coagulation bath and coagulation is completed, it is thought that a polymer low concentration phase becomes a hole. Although it is good to consider as 0.04 – 0.20 kg-H₂O/kg and dry air still more preferably, in order to carry out high humidity, the free-running section is intercepted with the external world with a hood etc., and saturated steam can be blown into the this intercepted hood, or it can attain by making full in a hood etc. the steam generated by raising the temperature of a coagulation bath.

[0020] The liquid in hollow can use the coagulation liquid which made water or water the subject, and although there is no ***** generally that what is necessary is just to decide the presentation etc. suitably according to the membranous ability of the hollow fiber made into the purpose, the mixed solution of the solvent and water which were generally used for creation of a film production undiluted solution is used suitably. For example, although 20 – 60% of the weight of a N,N-dimethylacetamide water solution etc. is used, 35 – 50 % of the weight is especially good. Moreover, a hydrophilic macromolecule water solution can also be used for this liquid in hollow. It rolls round after washing, and aperture hold-back agents, such as a glycerol and a polyethylene glycol, can be made to be able to give if needed, it can back-dry, and the produced hollow fiber can be obtained as desiccation film.

[0021] The hollow fiber obtained by this invention had the hole of magnitude (0.3–2.0micro) by 20 – 50% of hole density in the membranous outside-surface side, having the compact layer in the membranous internal surface. the hollow fiber which has a precise layer in an outside-surface side --- or it has semantics with the big structure of an outside surface at the point which makes easy enclosure according [although it does not understand well about the reason from enclosure by the potting material when fixing between hollow fibers being intense when it is a hollow fiber with hole density small in a hole being small even if puncturing is seen, and casting an artificial-kidney module having been inadequate, prevent fixing of a hollow fiber, and] to potting material.

[0022] On the other hand, since the permeability of protein will become high too much and it not only becomes the hollow filament which the reinforcement of a hollow fiber becomes weak and is hard to deal with it, but it will become unsuitable as a hollow fiber for hemodialysis if a film aperture is larger than 2.0micro and hole density becomes large from 50%, it is not desirable. After the magnitude of a hole here asks for the puncturing area of each hole by the image processing, the diameter which considered that this area was a circle and converted it is said, and an average aperture means the aperture which carried out the arithmetic mean to the magnitude of each hole from that number. namely, the aperture of the hole of N individual -- respectively -- D1, D2, and ... when referred to as DN, an average aperture is computed by the following (4) formulas. Moreover, hole density is expressed as total of the puncturing area of the one-piece one hole which exists in an unit area.

$$\text{Average aperture} = (D1+D2+ \dots +DN) /N \dots (4)$$

Moreover, since the cut off molecular weight is enlarged with about 50,000, by the usual hemodialysis film, as for the hollow fiber obtained by this invention, removal even of the unnecessary protein of large molecular weight with difficult removal is attained.

[0023] In spite of having the big hole (0.3–2.0micro) in the outside surface in the case of the hollow fiber by this invention Since the precise barrier layer is given to the internal surface, the permeability of the albumin in blood to the total protein in blood is 5% or less. And since it became possible to make the matter of comparatively big molecular weight like ovalbumin penetrate by controlling coagulation

conditions appropriately Removal of the unnecessary protein which has the molecular weight of 20,000-40,000 in blood can be performed, when preventing the various complication accompanying long-term dialysis, big effectiveness can be demonstrated, and a big contribution is carried out to improvement in the dialysis iatrotechnique. In addition, as for this invention, it is needless to say only as a film material of medical application, such as hemodialysis, that you may use it as film of various kinds of industrial use.

[0024]

[Example] An example and the example of reference are used for below, and this invention is explained to it at a detail.

(Example 1) The uniform film production undiluted solution which consists of the polysulfone resin (Amoco performance products, P-1700) 18 section, the polyvinyl-pyrrolidone (insertion sequence Py, K-90) 5 section, and the N,N-dimethylacetamide 77 section was created. In order to use 40% of the weight of a N,N-dimethylacetamide water solution as the liquid in hollow, to extrude said film production undiluted solution from a duplex spinning port to coincidence as a 45-degree C condition (3,800 centipoises) and to intercept from the external world, it was immersed in underwater [which was prepared / be / it / under / of the hood attached / for / passing / caudad 30cm / 50-degree C], and rolled round at the rate of 50 m/min. At this time, when the inside of a hood has high humidity for the steam from a coagulation bath and surveyed absolute humidity, it was 0.05 kg-H₂O/kg and dry air. After processing the obtained hollow fiber in 20% of the weight of a glycerol water solution, it evaluated by drying at 75 degrees C. The average aperture of the outside surface of this film was 1.1micro, and hole density was 35%.

[0025] (Example 1 of reference) Spinning was performed on the same conditions as an example 1 except having removed the hood of the free-running section. The absolute humidity of the free-running section at this time was 0.016 kg-H₂O/kg and dry air. The same processing as an example 1 was performed, and the hollow fiber was dried. They were 0.2micro of average apertures of an outside surface, and the hollow fiber of 16% of hole density.

[0026] (Example 2) 9,500 hollow fibers obtained in the example 1 were inserted in the cylindrical resin case, and potting of the polyurethane was carried out by 750 rotations by the centrifugal casting method. Polyurethane was what is enclosed between hollow fibers, can cast satisfactory and can also satisfy yield.

(Example 2 of reference) Although centrifugal molding was performed on the same conditions as an example 2 except using the hollow fiber obtained in the example 1 of reference, polyurethane was not enclosed between hollow fibers, but yield was very low. Molding yield was shown in Table 1.

[0027]

[Table 1]

表 1

| 膜 種 | 実施例 1 | 参考例 1 |
|-------------------|-------------|-------------|
| 内径 / 膜厚 (μ) | 2 0 5 / 4 3 | 2 0 2 / 4 4 |
| 収 率 (%) | 9 2 | 5 6 |

[0028] (Example 3) The mini module (25cm of effective length) which consists of 100 hollow fibers obtained in the example 1 was created, and the amount of water penetration was measured by the stopping method also as that of the flow and pressure requirement of 200mmHg. Then, the 250 ppm water solution of ovalbumin was dipped in the mini module, and the sieve multiplier of ovalbumin was measured. In addition, an ovalbumin sieve multiplier is the value computed using the following (5) types from the ovalbumin concentration in the former liquid measured by 280nm, and the ovalbumin concentration in filtrate.

Sieve multiplier = ovalbumin concentration of the ovalbumin concentration / former liquid of filtrate ...

(5)

The measurement result was shown in Table 2.

[0029] (Example 3 of reference) Except using the hollow fiber obtained in the example 1 of reference, the mini module was created like the example 3 and measurement of the amount of water penetration and an ovalbumin sieve multiplier was performed. The measurement result was shown in Table 2.

[0030]

[Table 2]

表 2

| 膜 種 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 |
|---------|-------|-------|-------|
| 透 水 量 | 3 2 0 | 1 8 0 | 8 5 |
| 篩 い 係 数 | 0 . 6 | 0 . 3 | 0 . 1 |

透水量 ml / hr · m² · mmHg

[0031] (Example 4) The same mini module as an example 3 was created using the hollow fiber of an example 1. the place which filtered dipping cow plasma (total protein concentration of 5.5g) under the pressure of 200mmHg(s), and saw the transmission of the albumin to total protein -- 0.9% and a pole -- it was small and was the level which is satisfactory practically.

[0032]

[Effect of the Invention] In spite of attaining the protein removal of the molecular weight field of 20,000-40,000 of molecular weight according to the hollow fiber of this invention, since permeability of albumin is low, the practical thing which can be used satisfactory is clear, and a very significant artificial kidney can be offered in the future dialysis treatment asked for protein removal of the amount of macromolecules.

[Translation done.]